Aus dem Pharmakologischen Universitäts-Institut
Direktor: Professor Dr. Keeser

Zur Toxikologie des Phenylhydrazins

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Hansischen Universität Hamburg

vorgelegt von

RUDOLF KLÜVER
aus Offendorf

Hamburg 1937

Gutachter: Professor Dr. K e e s e r

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg

Druck: A. Preilipper, Hamburg 11, Admiralitätstr. 16 / Fernruf 36 50 89

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

I.

Phenylhydrazin, 1875 von E. Fischer entdeckt (Schmidt [1]), ist u. a. ein typisches Blutgift; inwieweit bei dieser Wirkung der Benzolkern (Allen und Page [2]) oder die Aminogruppe (v. Oettingen und Deichmann-Gruebler [3]) eine entscheidende Rolle spielt, ist noch nicht endgültig geklärt.

Die Giftwirkung des Phenylhydrazins ist aus zahlreichen Tierversuchen und Beobachtungen an Menschen bekannt. Von Eppinger und Kloß (4) wurde es seiner hämolysierenden Eigenschaften wegen zur Behandlung der Polycythämie verwendet: 4 Patienten erhielten zunächst täglich 2 ccm einer 1prozentigen Phenylhydrazinlösung subkutan, später täglich 10 ccm einer 5prozentigen Lösung. Außerdem wurde Phenylhydrazin in Gelatinekapseln verabreicht. Auf diese Weise wurde ein Absinken der Hämoglobinwerte von 147 auf 67% und eine Erythrozytenverminderung von 9,8 auf 3,8 Millionen erzielt. Der Erfolg war aber nur von kurzer Dauer; schon nach 3 Monaten waren die alten Werte fast wieder erreicht, so daß lediglich von einer symptomatischen Therapie gesprochen werden kann. Praktisch wichtiger als die erzielten therapeutischen Erfolge sind daher die bei dieser Behandlung beobachteten toxischen Wirkungen des Phenylhydrazins: Schwächezustände, Leberschäden im Sinne einer Atrophie der Parenchymzellen (Ikterus), Magen-Darmstörungen, Milzbeschwerden, Neigung zu Thrombosen.

Die letztgenannte Wirkung, die auf einer starken Thrombozytenvermehrung beruht, bildete den Anlaß dazu, daß Jacobsen (5) durch Phenylhydrazin den Morbus Werlhofii therapeutisch zu beeinflussen versuchte. Er gab 1,0 g Phenylhydrazin in Dosen von 0,1 g pro die und erreichte hiermit Besserung der Beschwerden. Ob freilich Phenylhydrazin die Ursache dieses Erfolges war, kann wegen der geringen Zahl der behandelten Patienten nicht sicher entschieden werden. Die Thrombozyten vermehrende Wirkung an sich hatte Jacobsen vorher in mehreren Fällen von Polycythämie, denen er 1,2 bis 1,5 g Phenylhydrazin per os in Dosen von 0,1 g täglich in wiederholten Kuren gab, festgestellt.

Die Wirkung des Phenylhydrazins auf das Blut wurde jedoch nicht nur bei enteraler und parenteraler Einverleibung beobachtet, sondern auch bei Resorption durch die Haut, wie Lewin (6) zugleich mit E. Fischer bei Selbstversuchen fand. Bei Berührung mit der Haut traten nach 16 bis 20 Stunden Rötung der betroffenen Partien und ein oft mit Schmerzen verbundener intensiver Juckreiz auf. Wurde darauf eine weitere Berührung vermieden, so klangen die Erscheinungen nach einigen Tagen ab, auch wenn sie nicht behandelt wurden. Wurde

Phenylhydrazin nicht abgesetzt, so ging die Rötung in ein Ekzema papulosum über, das Lewin folgendermaßen beschrieb: „Kleine, harte, wesentlich in der Haut liegende und nur wenig über derselben, mit einer winzigen, weißlichen, besonders auf Druck erkennbaren Kuppe, hervorragende Knötchen." Diese Erscheinungen waren in Lewins Versuchen nur lokal; Gsell und Kröner (7) dagegen konnten an sich auch eine Schwellung der Arme und des Gesichtes beobachten. Nach Egli-Rüst (8) entwickelt Phenylhydrazin auf der Haut sehr stark juckende, brennende Ausschläge mit nachfolgender Abschuppung, daneben allgemeine Vergiftungserscheinungen: Verdauungsstörungen, Durchfall, Methämoglobinbildung, Müdigkeit. Diese allgemeinen Vergiftungserscheinungen traten indessen nur nach lang dauerndem Einfluß des Giftes auf, wobei eine Gewöhnung nicht beobachtet wurde. Im Gegenteil stellte sich eine Überempfindlichkeit im Sinne einer Anaphylaxie ein. Wie E. Fischer angibt, traten nach jahrelanger Arbeit mit Phenylhydrazin neben den beschriebenen Symptomen schon beim Betreten eines Raumes, in dem mit Phenylhydrazin gearbeitet wurde, Übelkeit, Herzerscheinungen und Diarrhoe auf. Die starke Sensibilisierung der Haut konnte auch Jadassohn (9) in Versuchen an Meerschweinchen bestätigen.

Diese hauptsächlich an Menschen beobachteten Wirkungen des Phenylhydrazins bei Einwirkung auf die Haut und durch Resorption von der Haut aus seien durch die Ergebnisse der angestellten Tierversuche ergänzt.

Kaminer und Rohnstein (10) sowie insbesondere Domarus (11) kamen bei ihren Versuchen an Kaninchen zu dem Ergebnis, daß es sich bei der chronischen Phenylhydrazinanämie um ein der perniciösen Anämie sehr ähnliches Krankheitsbild handele. Die ersteren stellten diese Übereinstimmung in bezug auf die Degenerations- und Regenerationsveränderungen im Blut fest, während Domarus dies auch in bezug auf die anatomischen Veränderungen des Knochenmarks sowie der Leber und Milz fand. Nach seinen Untersuchungsergebnissen geht also die chronische Phenylhydrazinanämie mit regeneratorischer Blutbildung in Leber und Milz einher. Letterer (12) konnte diesen Befund an Ratten und Mäusen nicht bestätigen. Domarus injizierte Kaninchen subkutan je 0,1 und 0,02 g Phenylhydrazinazetat pro kg Körpergewicht innerhalb von 4 Tagen und erzielte damit eine Anämie mit 2,46 Mill. Erythrozyten und 30% Hämoglobin (die Ausgangswerte waren 6,5 Mill. Erythrozyten und 110% Hämoglobin). Die Leukozytenzahlen stiegen von 6000 auf 11 700. In mehreren anderen Fällen rief er durch subkutane Gaben von 0,01 bis 0,02 g Phenylhydrazinazetat pro kg Körpergewicht und Tag in 0,5prozentiger Lösung 6 Wochen lang mit 1 bis 3 Tagen Pause zwischen jeder Injektion eine chronische, ungefähr gleichmäßig zunehmende Anämie hervor mit einem Endwert von 1,31 Mill. Erythrozyten und 27% Hämoglobin (Ausgangswerte: 7,2 Mill. Erythrozyten, 100% Hämoglobin).

Es seien hier ergänzend die von Domarus an 23 Kaninchen gefundenen Normalwerte des Kaninchenblutes wiedergegeben:

Erythrozyten	4,7—8,4 Millionen
Hämoglobin	100—120%
Pseudoeosinophile Leukozyten	3800—13 100.

Gleichzeitig seien die von Kuhl (13) an 10 Hunden gefundenen Normalwerte mitgeteilt:

Erythrozyten/cmm	zwischen 5,39 und 7,74 Mill. Mittel: 6,59 Mill.
Leukozytenzahl/cmm	zwischen 5810 und 22 080 Mittel: 12 600,

davon sind: basophile < 1, eosinophile 5—17 (10), neutrophile 41—71 (57), Lymphozyten 13—37 (25) und Monozyten 5—12 (8)%.

Nach Herrel (14) beträgt die Leukozytenzahl 7510—19 040, Mittel 10 610. Davon sind: basophile < 1, eosinophile 4—10 (7), neutrophile 52—72 (63), Lymphozyten 14—32 (23) und Monozyten 4—9 (7)%.

Der Ansicht, daß die Phenylhydrazinanämie der Perniciosa und dem hämolytischen Ikterus weitgehend ähnliche Erscheinungen verursacht, schlossen sich auch Rosenthal und Meier (15) an. Sie fanden, daß der Cholesteringehalt des Blutes trotz des gewaltigen Blutuntergangs ähnlich wie beim hämolytischen Ikterus und beim Ikterus der perniciösen Anämie etwas abnimmt. Eine Schädigung der Leber durch Phenylhydrazin lehnten sie allerdings — wenigstens bei Kaninchen und Hunden — ab. Sie injizierten Hunden in 7 Tagen 38 ccm 1prozentige Phenylhydrazin- bzw. 30 ccm 2prozentige Phenylhydrazinlösung subkutan und erzielten so eine Anämie mit 1,90 Mill. Erythrozyten und 26% Hämoglobin (die Ausgangswerte waren: 5,03 Mill. Erythrozyten und 73% Hämoglobin); am 7. Tage trat außerdem Bilirubinämie auf. 2 Kaninchen injizierten sie im Verlaufe einer Woche 5 ccm 2prozentiges Phenylhydrazin subkutan und erhielten so am 6. Tage eine Anämie von 2,8 Mill. Erythrozyten und 24% Hämoglobin; Bilirubin war im Serum hierbei nicht nachzuweisen. Dagegen zeigte sich im Gegensatz zu den Versuchen an Hunden eine starke Lipämie, die von den Autoren mit dem Stoffwechsel der Tiere als Herbivoren in Zusammenhang gebracht wird.

Eine Schädigung der Leber und auch der Nieren konnten Allen und Giffin (16) nach subkutaner Applikation von insgesamt 1,26 g Phenylhydrazin pro kg Körpergewicht an Hunden in 146 Tagen auf Grund der vorgenommenen Funktionsprüfungen nicht feststellen. Auch Splenektomie hatte keinen Einfluß auf die Erythrozyten zerstörende Wirkung des Phenylhydrazins.

Nach einer längere Zeit durchgeführten subkutanen täglichen Applikation von 0,02 g bei Kaninchen bzw. von 0,01 g Phenylhydrazinchlorhydrat mit Zwischenpausen von 2 bis 3 Tagen bei Meerschweinchen fanden dagegen Lande, Dervillée und Challier (17) bei der Sektion blasse Organe, Vergrößerung von Leber und Milz und Siderose von Leber, Milz und Nieren.

Die erwähnte Ähnlichkeit der Phenylhydrazinanämie mit der Perniciosa führte zu Versuchen, erstere durch Verfütterung von Leber-

präparaten zu beeinflussen und so vielleicht auch eine Standardisierung der bei der Perniciosa verwendeten Leberpräparate zu ermöglichen. Rusznyak und Engel (18) schlugen vor, diejenige Menge Leberextrakt als vorläufige Einheit zu bezeichnen, die im Hundeversuch 1 cg Phenylhydrazin neutralisiert. Sie fanden, daß durch 2 ccm Leberextrakt pro kg Hund die Wirkung von 2 cg Phenylhydrazin pro kg Körpergewicht mit Sicherheit vermieden werden kann.

Die Richtigkeit dieser Angabe lehnen Paschkis und Taylor (19) entschieden ab. Sie stellten fest, daß die Phenylhydrazinanämie in keinerlei Parallele zur perniciösen Anämie gebracht werden könne; denn Porphyrinbildung und Hämatinämie treten nur bei Perniciosa auf, während bei der Phenylhydrazinanämie Methämoglobinbildung erfolgt. Die Autoren konnten dementsprechend auch keinerlei Schutzwirkung von Leberextrakten an Hunden und an Kaninchen beobachten. — Zu dem gleichen Ergebnis waren schon vor Rusznyak auch Strisower (20), Adlersberg und Gottsegen (21) sowie Heath (22) gekommen. Adlersberg und Gottsegen z. B. injizierten Kaninchen 7 Tage lang täglich 0,01 g Phenylhydrazin pro kg Körpergewicht subkutan; mehreren Tieren verfütterten sie außerdem von Beginn des Versuches an 4 Wochen lang täglich Hepatrat, entsprechend 35 g Frischleber pro kg Körpergewicht. 3 andere Kaninchen erhielten 5 Tage lang täglich 0,0075 g Phenylhydrazin pro kg Körpergewicht und 2 davon außerdem 4 Wochen lang täglich Hepatrat, entsprechend 30 g bzw. 100 g Frischleber pro kg Körpergewicht. Hierbei konnte keinerlei Einfluß des Leberextraktes auf den Verlauf der Anämie festgestellt werden.

Eine günstige Beeinflussung der Phenylhydrazinanämie ist dagegen, prophylaktisch sowohl wie auch therapeutisch, durch Gaben von Kupfer in kleinsten Mengen als Kupfertyrosin zu erzielen, wie Handovsky und v. Cotzhausen (23) in Hundeversuchen fanden. Sie verfütterten 0,5 bis 1,0 g Phenylhydrazin in Gelatinekapseln und erreichten hierdurch nach 8 bis 12 Tagen das Maximum der Anämie mit 6 bis 7 g Hämoglobin in 100 ccm Blut und 3 bis 4 Mill. Erythrozyten pro cmm (Anfangswerte: 13 g Hämoglobin pro 100 ccm und 7,5 Mill. Erythrozyten pro cmm). Nach 3 bis 4 Wochen waren die Werte wieder normal oder teilweise sogar über die Norm gestiegen. Bei mehreren weiteren Vergiftungen mit 0,5 g Phenylhydrazin zeigte sich dieselbe Wirkung. Bei an sich anämischen Hunden stiegen zu Anfang die Erythrozytenwerte (nicht die Hämoglobinwerte), und erst wenn die Norm erreicht war oder wenn bald nach der ersten Dosis eine zweite von 0,5 bis 1 g verfüttert wurde, begannen die Erythrozytenzahlen zu sinken.

Eine Schutzwirkung gegen Vergiftung mit kleinen Phenylhydrazinmengen (0,02 pro kg Körpergewicht) bei Hunden bewirken nach Hesse, Franke und Hering (24) auch solche Maßnahmen, die Glykogen bilden bzw. seine Synthese fördern (z. B. Traubenzucker, Dioxyazeton, Praseodymsalze, $MgCl_2$). Auf diese Weise behandelte Hunde blieben völlig gesund. Die Autoren schlagen daher vor, durch diese Behandlung die Phenylhydrazinbehandlung der Polycythämie zu ergänzen.

Duesberg (25) fand, daß die Funktion des Knochenmarks nach kurzer Dauer der Giftgaben so stark gesteigert ist, daß die Dosen erhöht werden müssen, um eine weitere Zunahme der Anämie zu erreichen, daß also bei der Phenylhydrazinanämie eine intensive, schnell verlaufende Regeneration und Kompensierung stattfindet. Er wies dies an Kaninchen nach, bei denen er durch 2 bis 4 mg Phenylhydrazin pro kg Körpergewicht täglich, die er mehrere Monate hindurch verabfolgte, eine Polycythämie erzielte. Weiteren 15 Kaninchen gab er täglich 20 mg Phenylhydrazin (= zirka 11 mg pro kg Körpergewicht) und erreichte hiermit in 4 Tagen ein Absinken des Hämoglobinwertes von 63 auf 30% und der Erythrozytenzahl von 5,5 auf 3,1 Mill. Um eine Zunahme der Anämie zu erreichen, mußten die Dosen am 5. und 6. Tage auf 30 mg erhöht werden; hierdurch sank der Hämoglobinwert am 7. Tage auf 8% und die Erythrozytenzahl auf 1,0 Mill. Die 4 und 5 Tage später gegebenen 5 mg Phenylhydrazin konnten die inzwischen eingetretene Kompensierung kaum verzögern. Am 11. Tage nach der letzten Phenylhydrazingabe war das Blutbild wieder völlig normal.

Eine Steigerung der Funktion des Knochenmarks besteht nach Thaddea (26) auch bei Hyperthyreose: bei Kaninchen, denen er innerhalb von 3 Tagen 2 bis 5 mg Phenylhydrazin pro kg Körpergewicht gab, stellte er dies durch Auszählung der Reticulozyten und Thrombozyten fest, indem er deren Werte bei Hyperthyreose, bei normalen Tieren und bei Hypothyreose verglich.

Jeney und Sokoray (27) gelangten auf Grund von Versuchen an Hunden (sie gaben 5 bis 15 kg schweren Hunden 14 Tage lang jeden 2. Tag 1 bis 1,5 ccm 1prozentige Phenylhydrazinlösung intravenös) zu der Vermutung, daß die beim Erythrozytenzerfall im Serum auftretenden Polypeptide vielleicht eine Rolle als Blutbildungsreiz spielen.

Über die Einwirkung von Phenylhydrazindämpfen findet sich in der gesamten Literatur nur eine Beobachtung: Lewin (6) setzte Versuchstiere längere Zeit hindurch Phenylhydrazindämpfen aus, ohne daß die Tiere irgendwie darauf reagierten.

II.

Wie der vorstehende Bericht über die vorliegende Literatur zeigt, wurde die Wirkung des Phenylhydrazins im Tierversuch bisher fast nur bei parenteraler Verabreichungsweise untersucht. Nur Jadassohn (9) prüfte Phenylhydrazin auf seine Haut reizende Eigenschaft beim Meerschweinchen, wobei er das Blutbild nicht berücksichtigte.

Da nun aber gerade die Haut bei Menschen, die mit Phenylhydrazin arbeiten, in erster Linie als Eintrittspforte für das Gift in Betracht kommt, erschien es angezeigt, den Einfluß des Phenylhydrazins bei Resorption durch die Haut im Tierversuch genauer zu untersuchen.

Zu diesem Zweck wurden Hunde verwendet, bei denen auf dem Rücken vom Nackenansatz abwärts eine je nach Größe des Tieres 20 bis 30 cm lange und ebenso breite Fläche sorgfältig durch Rasieren

enthaart worden war. Um eine Beeinflussung der Versuche durch etwaige bei der Enthaarung entstandene Hautschädigungen auszuschließen, wurde mit den Versuchen erst dann begonnen, wenn die Haut keinerlei durch das Rasieren entstandene Schädigungen mehr aufwies.

Die Versuche wurden im Rahmen anderer Untersuchungen durchgeführt, bei denen außer dem reinen Phenylhydrazin auch Mischungen von Braunkohlenteer mit Phenylhydrazin verwendet wurden. Im Laufe der Versuche stellte sich heraus, daß Braunkohlenteer allein bei Hunden keinerlei resorptive Vergiftungserscheinungen im Blut hervorrief.

Der Gang der Untersuchungen war folgender: Jeden 2. Tag wurde bei jedem Tier eine Hautfläche von 4 × 4 cm mit Phenylhydrazin bzw. der genannten Mischung bepinselt, im ganzen 15 bis 18 Tage lang. Der aufgetragenen Flüssigkeit wurde mehrere Minuten lang die Möglichkeit gegeben, in die Haut einzuziehen. Darauf wurde ein Schutzverband angelegt. Während der Versuchsdauer wurde in Zwischenräumen von einigen Tagen von jedem Hund ein genauer Blutstatus aufgenommen, wobei das Blut der Tiere auch im Gittermeß-Spektroskop nach Loewe-Schumm (28) auf Methämoglobin geprüft wurde. Außerdem wurde der Urin der Tiere untersucht und ihr Gewicht fortlaufend kontrolliert.

Das Ergebnis der Untersuchung ist in den beigefügten Tabellen wiedergegeben.

In diesen Tabellen bedeutet:

Hb.	= % Hämoglobin (nach Sahli)
Er.	= Erythrozyten pro cmm Blut · 10^{-6}
Leuk.	= Leukozyten · 10^{-3}
Met-Hb.	= Methämoglobin
E	= Eiweiß
G	= Gallenfarbstoff
Basoph.	= Basophile
Eosin.	= Eosinophile
Jugdl.	= Jugendliche
Stabk.	= Stabkernige
Segm.	= Segmentkernige
Lymph.	= Lymphozyten
Mon.	= Monozyten
Norm.	= Normoblasten
Meg.	= Megaloblasten

Bei der Beurteilung der Ergebnisse sind die bereits normalerweise vorhandenen starken Schwankungen in der Zusammensetzung des Hundeblutes zu berücksichtigen (vgl. Kuhl [13] und Herrel [14]).

Hiernach zeigte der mit Phenylhydrazin behandelte Hund (Nr. 1) innerhalb von 14 Tagen schwere Veränderungen des Blutbildes: Verminderung des Hämoglobingehaltes von 71 auf 52%, der Erythrozyten von 5,55 auf 3,9 Mill. pro cmm, Auftreten von Normo- und Megalo-

blasten sowie Aniso- und Poikilozytose, Verminderung der Eosinophilen und Auftreten von jugendlichen Leukozytenformen.

Bei Annahme einer Schichtdicke von 0,1 mm und vollständiger Resorption des aufgebrachten Phenylhydrazins, mit dem das Tier 7mal behandelt wurde, ergibt sich eine Einzeldosis von 176 mg bzw. eine Gesamtdosis von 1232 mg Phenylhydrazin, durch die diese Veränderungen hervorgerufen wurden.

Bei den übrigen 5 Hunden traten ähnliche Veränderungen auf, bei Hund 3 und 6 außerdem auch Spuren von Gallenfarbstoffen im Urin.

Die verwendeten Gesamtdosen betrugen bei den Hunden 2 und 3, bei denen ein Gemisch von Braunkohlenteer und Phenylhydrazin aufgetragen wurde, 616 mg, bei den Hunden 4 bis 6 770 mg.

Methämoglobin war in keinem Fall im Blut der Tiere nachzuweisen.

Beachtenswert ist die bei allen Tieren schnell einsetzende Regeneration der aufgetretenen Schädigungen, eine Beobachtung, die bereits Duesberg (25) machte. Schon 14 Tage nach Aufhören der Zufuhr von Phenylhydrazin war bei allen Hunden die normale Blutzusammensetzung größtenteils wieder erreicht: normaler Hämoglobin-, Erythrozyten- und Leukozytengehalt, Verschwinden der Normoblasten, Megaloblasten, Anisozytose und Poikilozytose. Nur die vorhandenen Jugendformen deuten darauf hin, daß die Regenerationsvorgänge noch nicht abgeschlossen sind.

Vergleicht man die in diesen Versuchen verwendeten Dosen mit denjenigen, die von den oben genannten Autoren verwendet wurden, so ergibt sich folgendes: Bei Annahme vollständiger Resorption ergeben sich in unseren Versuchen als verabreichte Gesamtdosen 0,015 bis 0,068 g Phenylhydrazin pro kg Körpergewicht, verteilt auf zirka 14 Tage.

Nach Abderhalden (29) gilt einmalige Verfütterung von 0,2 bis 0,25 g Phenylhydrazin pro kg Körpergewicht bzw. intravenöse Zufuhr von 0,12 bis 0,2 g pro kg bei Hunden als tödlich. Rosenthal und Meier (15) fanden bei subkutaner Verabreichung von 0,38 g Phenylhydrazin pro kg in 7 Tagen eine starke toxische Wirkung. In ungefähr derselben Größenordnung bewegen sich die Dosen, die Handovsky und v. Cotzhausen (23 [0,5 bis 1,0 g]) verfütterten und Rusznyak und Engel (18 [0,2 g]) subkutan verabfolgten. Rechnet man die 1,26 g Phenylhydrazin pro kg, die Allen und Giffin (16) in 146 Tagen subkutan zuführten, um auf eine Zeitspanne, die unseren Versuchen entspricht, so ergibt sich eine Gesamtdosis von 0,126 g Phenylhydrazin pro kg in 14 Tagen. Daß sie hierbei zwar eine Schädigung des Blutes, jedoch nicht der Leber und Nieren beobachteten, wurde schon berichtet.

ZUSAMMENFASSUNG.

1. Es wurden die Wirkungen beschrieben, die nach den Angaben der Literatur nach der Zufuhr von Phenylhydrazin bei Menschen und Tieren auftreten.

2. Besonderer Wert wurde auf die Ermittlung der Dosen Phenylhydrazin gelegt, durch die toxische Wirkungen hervorgerufen werden.

3. Hierbei wurde in eigenen Versuchen festgestellt, daß eine auf 14 Tage verteilte Zufuhr von 0,015 bis 0,068 g Phenylhydrazin pro kg Körpergewicht bei Hunden Schädigungen in der Zusammensetzung des Blutbildes verursachte, die sich nach Absetzen des Phenylhydrazins verhältnismäßig schnell wieder zurückbildeten. An anderen Organen wurden toxische Wirkungen des Phenylhydrazins nicht beobachtet.

4. Weiter wurde über den Wirkungsmechanismus des Phenylhydrazins und die Möglichkeit, seine Giftwirkungen prophylaktisch bzw. therapeutisch zu beeinflussen, berichtet.

Tabelle I.

Hund Nr.	Behandelt mit	Zusammensetzung des Blutes und Urins	23. 3.	25. 3.	30. 3.	1. 4.
1.	Phenylhydrazin	Hb. . . .	71	71	60	58
		Er.	5,55	5,0	4,4	3,95
		Leuk. . . .	12,7	16,0	19,6	21,2
		Met-Hb. . .	0	—	0	—
		Urin . . .	—	—	o. B.	—
2.	Braunkohlenteer-Phenylhydrazin 1 : 1 . .	Hb. . . .	81	85	68	62
		Er.	7,5	6,25	5,3	4,35
		Leuk. . . .	14,3	11,0	11,5	12,0
		Met-Hb. . .	0	—	0	—
		Urin . . .	o. B.	—	—	—
3.	Braunkohlenteer-Phenylhydrazin 1 : 1 . .	Hb. . . .	91	84	91	84
		Er.	6,35	7,15	6,15	6,02
		Leuk. . . .	7,7	10,0	16,5	12,3
		Met-Hb. . .	0	—	0	—
		Urin . . .	E: 0	—	—	—
			G: +	—	—	—
4.	Braunkohlenteer-Phenylhydrazin 3 : 5 . .	Hb. . . .	86	85	72	65
		Er.	7,87	7,15	6,35	5,15
		Leuk. . . .	8,7	15,5	11,4	19,7
		Met-Hb. . .	0	—	0	—
		Urin . . .	—	—	o. B.	—
5.	Braunkohlenteer-Phenylhydrazin 3 : 5 . .	Hb. . . .	—	85	75	76
		Er.	—	6,65	6,1	5,85
		Leuk. . . .	—	9,2	10,0	8,6
		Met-Hb. . .	—	—	0	—
		Urin . . .	—	—	—	—
6.	Braunkohlenteer-Phenylhydrazin 3 : 5 . .	Hb. . . .	—	—	—	—
		Er.	—	—	—	—
		Leuk. . . .	—	—	—	—
		Met-Hb. . .	—	—	—	—
		Urin . . .	—	—	—	—

* = Absetzung des Phenylhydrazins.

6. 4.	8. 4.	13. 4.	17. 4.	20. 4.	24. 4.	26. 4.	Gewicht am
*52	55	68	—	75	—	80	25. 3.: 18,0 kg
3,9	3,9	4,6	—	5,55	—	4,9	1. 4.: 19,0 „
15,7	15,7	15,8	—	13,9	—	14,3	8. 4.: 19,0 „
0	—	0	—	0	—	—	26. 4.: 20,9 „
—	o. B	—	—	—	—	—	
*74	69	65	—	94	—	110	25. 3.: 29,0 kg
5,2	4,82	5,2	—	7,2	—	7,15	1. 4.: 29,0 „
13,3	9,1	13,6	—	6,1	—	7,2	26. 4.: 31,6 „
0	—	0	—	0	—	—	
—	o. B	—	—	—	—	—	
*80	80	86	—	88	—	—	25. 3.: 40,0 kg
4,95	5,1	5,7	—	5,65	—	—	1. 4.: 40,0 „
13,8	14,8	19,45	—	9,4	—	—	27. 4.: 40,0 „
0	—	0	—	0	—	—	
—	E: 0	—	—	o. B.	—	—	
—	G: +	—	—	—	—	—	
*61	60	68	—	85	—	—	25. 3.: 23,2 kg
4,2	4,65	5,25	—	6,0	—	—	1. 4.: 25,0 „
11,0	17,8	7,0	—	7,5	—	—	6. 4.: 24,4 „
0	—	0	—	0	—	—	27. 4.: 23,0 „
—	o. B	—	—	—	—	—	
*76	69	64	—	74	—	85	25. 3.: 21,4 kg
4,5	3,95	5,42	—	5,1	—	5,38	1. 4.: 23,5 „
11,8	13,3	10,2	—	10,6	—	6,7	26. 4.: 28,0 „
0	—	0	—	0	—	—	
—	o. B	—	—	—	—	o. B.	
89	—	79	80	83	*60	60	6. 4.: 30,0 kg
5,55	—	5,05	5,65	5,1	4,1	3,65	26. 4.: 31,2 „
9,4	—	8,8	7,1	15,0	9,9	9,6	
0	—	0	—	0	0	—	
E: 0	—	—	—	—	E: 0	—	
G: Spuren	—	—	—	—	G: +	—	

Tabelle II.

Hund Nr.	Behandelt mit	Leukoz.-Formen	Erythroz.-Formen	23. 3.	25. 3.
1.	Phenylhydrazin	Eosin.		4	6
		Jugdl.		—	5
		Stabk.		18	30
		Segm.		49	43
		Lymph.		14	7
		Mono.		15	9
			Norm.	—	—
			Meg.	—	—
			Anisozytose	—	—
			Poikilozytose	—	—
2.	Braunkohlenteer-Phenylhydrazin 1 : 1 . .	Basoph.		—	—
		Eosin.		11	11
		Jugdl.		—	1
		Stabk.		7	9
		Segm.		60	50
		Lymph.		17	24
		Mono.		5	5
			Norm.	—	—
			Meg.	—	—
			Anisozytose	—	—
3.	Braunkohlenteer-Phenylhydrazin 1 : 1 . .	Eosin.		10	5
		Jugdl.		—	—
		Stabk.		8	11
		Segm.		63	61
		Lymph.		11	15
		Mono.		8	8
			Norm.	—	1
			Meg.	—	—
			Anisozytose	—	—
4.	Braunkohlenteer-Phenylhydrazin 3 : 5 . .	Eosin.		5	8
		Jugdl.		—	—
		Stabk.		11	11
		Segm.		52	62
		Lymph.		25	14
		Mono.		7	5
			Norm.	—	—
			Meg.	—	—

* = Absetzung des Phenylhydrazins.

Verteilung der Leukozyten in % am:								
30. 3.	1. 4.	6. 4.	8. 4.	13. 4.	17. 4.	20. 4.	24. 4.	26. 4.
—	0,5	*2	2	5	—	—	—	7,5
10	3	6	6	2	—	2	—	3,5
31	24,5	30	20	27	—	28	—	28
45	53,5	51	53	48	—	52	—	43,5
6	8,5	9	13	11	—	11	—	9,5
8	10	2	6	7	—	7	—	8
1	1	—	2	—	—	—	—	—
—	—	4	—	—	—	—	—	—
+	+	+	+	—	—	—	—	—
	+	+	(+)	—	—	—	—	—
1	—	*—	—	—	—	2	—	1
10	8	10	4	15	—	12	—	19
2	—	2	2	—	—	—	—	—
13	12	4	10	11	—	7	—	4
63	59	60	55	57	—	48	—	46
9	20	21	26	10	—	25	—	26
2	1	3	3	7	—	6	—	4
1	—	2	—	—	—	—	—	—
—	3	1	1	—	—	—	—	—
	+	+	+	(+)	—	—	—	—
4	6	*6,5	4	10	—	7	—	—
4	1	0,5	2	2	—	2	—	—
17	10	6,5	8	6	—	12	—	—
58	60,5	67	67	59	—	55	—	—
11	17,5	13,5	15	15	—	18	—	—
6	5	6	4	8	—	3	—	—
1	1	—	—	—	—	—	—	—
—	1	1	1	—	—	—	—	—
		+	+	(+)				
3	1,5	*1	2	2	—	13,5	—	—
1	1,5	—	4	4	—	1,5	—	—
12	11,5	14	12	11	—	12	—	—
72	70,5	68	59	63	—	57	—	—
7	8,5	12	20	18	—	13	—	—
5	6,5	5	3	2	—	3	—	—
3	7	2	—	—	—	—	—	—
—	—	—	7	—	—	—	—	—

Hund Nr.	Behandelt mit	Leukoz.-Formen	Erythroz.-Formen	23. 3.	25. 3.
5.	Braunkohlenteer-Phenylhydrazin 3 : 5 . .	Basoph.		—	—
		Eosin.		—	4
		Jugdl.		—	—
		Stabk.		—	11
		Segm.		—	64
		Lymph.		—	15
		Mono.		—	6
6.	Braunkohlenteer-Phenylhydrazin 3 : 5 . .	Basoph.		—	—
		Eosin.		—	—
		Jugdl.		—	—
		Stabk.		—	—
		Segm.		—	—
		Lymph.		—	—
		Mono.		—	—
			Norm.	—	—
			Anisozytose	—	—

Verteilung der Leukozyten in % am:								
30. 3.	1. 4.	6. 4.	8. 4.	13. 4.	17. 4.	20. 4.	24. 4.	26. 4.
—	—	*—	—	1	—	—	—	1
6	8	6	6	4	—	5	—	13
0,5	3	3	5	2	—	2	—	1
3,5	7	7	6	10	—	16,5	—	15
60	63	62	61	70	—	48	—	42
15,5	15	18	21	10	—	21,5	—	23
14,5	4	4	1	3	—	7	—	5
—	—	—	—	—	3	—	*2	—
—	—	12	—	4	4	3	5	5
—	—	2	—	3	2,5	3	1	1
—	—	8	—	19	14,5	16	13	21
—	—	59	—	53	60,5	64	62	60
—	—	19	—	16	12,5	12	14	11
—	—	—	—	5	3	2	3	2
—	—	—	—	—	—	1	2	3
								+

Ich danke Herrn Professor Dr. Keeser für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Ausführung der Arbeit.

LITERATURNACHWEIS.

1. *Schmidt, E.:* Pharmazeutische Chemie, II; organ. Chem., 2. Abt., S. 1124. 1923.
2. *Allen, E. V.,* und *Page, J. H.:* Arch. exp. Path., *147,* 211. 1929.
3. *Oettingen, W. F. v.,* und *Deichmann-Gruebler, W.:* J. industr. Hyg. a. Toxicol., *18,* 1—16. 1936. Ref. Ber. ges. Phys., *93,* 651. 1936.
4. *Eppinger* und *Kloß:* Ther. Gegenwart. 1918.
5. *Jacobsen, E.:* Arch. exp. Path., *166,* 603. 1933.
6. *Lewin:* Dtsche. med. Wschr., *27,* 760. 1901 (s. dort auch Bericht von E. Fischer).
7. *Gsell* und *Kröner:* Zb. Gewerbehygiene, N. F., 10, 209. 1933.
8. *Egli-Rüst:* Unfälle b. chem. Arbeiten, Verlg. Rasther & Co., Leipzig und Stuttgart, 1925. S. 78 u. 148.
9. *Jadassohn, W.:* Klin. Wschr., 12, 551, 1930.
10. *Kaminer* und *Rohnstein:* Berlin. Klin. Wschr., *37,* 687. 1900.
11. *Domarus, A. v.:* Arch. exp. Path., *58,* 322, 1907.
12. *Letterer:* Ang. Chemie, 1936, Nr. 42.
13. *Kuhl, P.:* Pflügers Arch., *176,* 263. 1919.
14. *Herrel:* Pflügers Arch., *196,* 560. 1922.
15. *Rosenthal* und *Meier:* Arch. exp. Path., 91, 246—271. 1921.
16. *Allen* und *Giffin:* Ann. of internal med., Bd. 1, Nr. 9, S. 677—682 1928. Ref. ges. Phys., *46,* 502. 1928.
17. *Lande, Dervillée* und *Challier:* C. r. Soc. Biol. Paris, *111,* 142—144. 1932. Ref. Ber. ges. Phys., *71,* 147.
18. *Rusznyak* und *Engel, R. v.:* Dtsche. med. Wschr., *1932 II,* 1592—1593.
19. *Paschkis* und *Taylor:* Klin. Wschr., *1934 II,* 1538—1539.
20. *Strisower:* Wiener med. Wschr., 1928, 1371.
21. *Adlersberg* und *Gottsegen:* Arch. exp. Path., *142,* 329. 1929.
22. *Heath:* Fol. Haemat. (Lpzg.), 51. 1934.
23. *Handovsky* und *v. Cotzhausen:* Arch. exp. Path., *173,* 187. 1933.
24. *Hesse, Franke* und *Hering:* Klin. Wschr., 1935, 1425.
25. *Duesberg:* Arch. exp. Path., *162,* 281. 1931.
26. *Thaddea:* Arch. exp. Path., *166,* 283. 1932.
27. *Jeney* und *Sokoray:* Vortrag, ref. Ber. ges. Phys., *94,* 671. 1936.
28. *Schumm, O.:* Spektrochemische Analyse, II. Aufl. 1927. Jena, G. Fischer. S. 38.
29. *Abderhalden:* Handb. der biologischen Arbeitsmethoden, Abt. IV, Teil 7 B, S. 1381. 1935.

LEBENSLAUF.

Am 15. November 1911 wurde ich in Offendorf als Sohn des Molkereibesitzers Heinrich Klüver geboren. Nachdem ich die Dorfschule in Kreutzkamp besucht hatte und später die Oberrealschule z. D. in Lübeck, wo ich März 1931 die Reifeprüfung bestand, studierte ich in Göttingen, Berlin und Hamburg Medizin. 1934 bestand ich in Berlin die ärztliche Vorprüfung und im März 1937 in Hamburg das Staatsexamen.

Rudolf Klüver.